



Gaceta Biomédicas



Junio, 2022 | Año 27 | Número 6 | ISSN 1607-6788

El IIBO remodela y amplía
las instalaciones del laboratorio BSL-3

P. 3





Rector
Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General
Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo
Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria

Coordinador de
la Investigación Científica
Dr. William Lee Alardín

Directora del IIBO
Dra. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora
Mtra. Sonia Olguín García

Editor Científico
Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Reportera
Lic. Keninseb García Rojo

Gaceta Biomédicas, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIBO. Editores: Sonia Olguín y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIBO, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 27, número 6. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 30 de junio del 2022.

Información disponible en:
<https://www.biomedicas.unam.mx/prensa-y-difusion/gaceta-biomedicas/>
Cualquier comentario o información, dirigirse a: Mtra. Sonia Olguín, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@iibomedicas.unam.mx

Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la Institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. Ni el Instituto ni la **Gaceta Biomédicas** recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

CONTENIDO

JUNIO, 2022 AÑO 27 NÚMERO 6

El IIBO remodela y amplía las instalaciones del laboratorio BSL-3

3

Penetrancia y expresividad de variantes monogénicas asociadas a enfermedades metabólicas

6

Del porqué el almidón puede ser adyuvante de vacunas

8

La sobreexpresión del oncogén MYC está implicada en la falla medular en anemia de Fanconi

10

El reposicionamiento terapéutico en cáncer

12

¿Ha llegado el fin de las contraseñas?

14



En portada

El Laboratorio de Bioseguridad Nivel 3.

Diseño de portada: Osiris López

Ediciones anteriores:

Use nuestro código



De click.





El IIBO remodela y amplía las instalaciones del laboratorio BSL-3

Dra. Clara Espitia Pinzón
Responsable del BSL3

Lic. Keninseb García Rojo
Departamento de Prensa y Difusión

Las instalaciones del Laboratorio de Bioseguridad Nivel 3 (BSL-3) del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) fueron renovadas y ampliadas para brindar a la comunidad científica de la UNAM, al sector salud y empresarial un espacio de trabajo en el que puedan realizar investigación multidisciplinaria enfocada en el desarrollo de vacunas y fármacos contra enfermedades emergentes; además se trabaja en la implementación de un sistema de gestión de la calidad que permitirá que los estudios realizados cumplan con la normatividad requerida.

Continúa Página 4>



La doctora Imelda López encabezando el recorrido inaugural del Laboratorio de Bioseguridad Nivel 3 al lado de los doctores William Lee, Rosaura Ruiz y Clara Espitia.
Imagen: Sonia Olguín

La remodelación y ampliación de las instalaciones, junto con la adquisición de equipo especializado para el trabajo con animales de experimentación, fueron posibles gracias al esfuerzo conjunto del IIBO y el Instituto de Biotecnología a través del financiamiento de la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México (SECTEI) y de la UNAM a través de la Coordinación de la Investigación Científica (CIC).

Durante el recorrido inaugural, la doctora Rosaura Ruiz, titular de la SECTEI, señaló que la dependencia a su cargo decidió otorgar apoyo económico para la renovación y equipamiento de un laboratorio de seguridad BSL-3 en la UNAM que pudiera ser aprovechado por varias instituciones de la ciudad y el país.

Recordó que cuando ocurrió la pandemia de influenza A H1N1 en 2009 no se contaba con la infraestructura y condiciones necesarias, por lo que fue necesario recurrir a otros países para poder identificar al virus. “Esta vez debíamos tener avances importantes y me parece que uno muy grande es la infraestructura de investigación en estos temas, sobre todo de patógenos que requieren este nivel de seguridad (...). El trabajo aquí es en beneficio de la UNAM, pero no sólo para ella, sino para las demás instituciones en México y el país”.

El progreso de investigación de fármacos, control, vigilancia y evolución de epidemias requiere de esta clase de infraestructura. Además, en México no había suficientes lugares donde se pudieran realizar estos trabajos, puntualizó el doctor William Lee, Coordinador de la Investigación Científica de la UNAM.

La doctora Imelda López Villaseñor, directora del IIBO, recordó que varios grupos de investigación del Instituto comenzaron a trabajar desde hace varios meses en el desarrollo y evaluación de una vacuna contra el SARS-CoV-2, proyecto para el cual se requería de un laboratorio BSL-3, “cuando quisimos acceder a estos espacios nos dimos cuenta que no se cumplían todas las condiciones para la certificación y ahora está listo (...) para poder llevar a cabo estudios, tanto básicos como aplicados”.

“A partir de que empezó la pandemia, nos reunimos varias instituciones de la UNAM y se acordó que había que dejar este laboratorio listo para contender con

El trabajo aquí es en beneficio de la UNAM, pero no sólo para ella, sino para las demás instituciones en México y el país”



cualquier tipo de patógeno y poder ofrecer servicios enfocados a la producción y evaluación de vacunas y a la investigación”, explicó la doctora Clara Espitia Pinzón, investigadora del departamento de Inmunología del IIBO y responsable del BSL-3.

La doctora Espitia Pinzón explicó que el laboratorio BSL-3 del IIBO funciona desde hace más de 20 años y ahora cumple con la normatividad vigente en materia de bioseguridad y biocustodia requerida para trabajar con microorganismos del grupo de riesgo 3, así como con grandes volúmenes o concentraciones de microorganismos del grupo de riesgo 2.

En entrevista, la doctora Espitia Pinzón explicó que las instalaciones del BSL-3 están hechas para trabajar con organismos patógenos “protegiendo al personal que trabaja con ellos, al entorno, y a los patógenos mismos, de una liberación accidental. Estos laboratorios van a garantizar la bioseguridad y la biocustodia”.

La doctora Imelda López Villaseñor agregó que la remodelación del BSL-3 “va a permitir que se continúe realizando experimentación que ya se estaba llevando a cabo en el Instituto

con bacterias, en particular con micobacterias y algunos tipos de virus, y se podrá trabajar con virus como el SARS-CoV-2 y otros que requieran un nivel alto de bioseguridad, tanto para hacer investigación, como para llevar a cabo ensayos con diferentes propósitos, como el desarrollo de vacunas o el diagnóstico”.

Además, las adecuaciones a las instalaciones del BSL-3 también favorecerán la colaboración académica, la formación de recursos de alto nivel y la capacitación de personal mediante la organización de cursos y talleres que promuevan los distintos aspectos de bioseguridad y biocustodia en las investigaciones.

Por otra parte, el doctor William Lee Alardín destacó que, aunado a las actividades de investigación, formación de recursos humanos y servicios para el desarrollo de vacunas y fármacos, el BSL-3 fomentará la colaboración entre diferentes instituciones de investigación y educación que trabajan en estos temas, como ya ocurre entre el IIBO y los Institutos de Biotecnología y de Fisiología Celular, así como con las Facultades de Química y de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

A lo largo del proceso de remodelación, la Coordinación de Gestión para la Calidad de la Investigación de la CIC ha brindado asesoría al personal del BSL-3 para la implementación de un sistema de gestión de la calidad que permitirá certificar la calidad de los procedimientos mediante la Norma *ISO 9001* asociada a la *ISO 35001*, que es una norma internacional de gestión del riesgo biológico, hacia el otoño de este año.

Desde el inicio de la pandemia, la Universidad ha trabajado para apoyar consorcios internacionales en el desarrollo de equipos, metodologías y análisis de vacunas, así como en mejorar este espacio; es decir, una estrategia de varios frentes en beneficio de la sociedad, afirmó el doctor William Lee.

En el acto inaugural también estuvieron presentes los doctores Laura Palomares, directora del Instituto de Biotecnología y responsable del proyecto de remodelación y equipamiento de los laboratorios ante la SECTEI; Carlos Amador Bedolla, director de la Facultad de Química y Soledad Funes, directora del Instituto de Fisiología Celular quienes han apoyado este proyecto en sus diferentes etapas. 

Penetrancia y expresividad de variantes monogénicas asociadas a enfermedades metabólicas

Dra. Teresa Tusié Luna

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO

Unidad Periférica del IIBO en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

M. en C. Yayoi Segura Kato

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Los estudios de secuenciación a gran escala en la población general han demostrado que muchos individuos son portadores de variantes potencialmente “causales de enfermedad” conocidas como variantes monogénicas clínicamente significativas (VMCS), sin que estos sujetos presenten signos o síntomas de enfermedad, o bien presenten solo algunos de los síntomas. Es decir, una misma VMCS, no siempre se expresará fenotípicamente igual en todos los individuos. De esta forma, los conceptos de penetrancia y expresividad variable se refieren a la proporción de individuos que siendo portadores de una variante patogénica, manifiestan la enfermedad (penetrancia) o manifiestan distintos grados de gravedad de la enfermedad o síntomas aislados (expresividad) (Figura 1). Estos fenómenos se explican por la acción de genes modificadores, modificaciones epigenéticas o por la exposición diferencial a factores ambientales.

Originalmente las estimaciones de penetrancia y expresividad de las variantes monogénicas se determinaban a través de estudios de familias y de grupos de casos y controles. Sin embargo, el uso de estudios de cohortes y estudios poblacionales a gran escala de individuos “sanos” en donde se tienen datos de genotipado masivo y fenotipos extensos, han proporcionado datos menos sesgados, que han resultado valiosos para entender mejor estos fenómenos.

En el trabajo publicado en *Nature Communications*, “Determinants of penetrance and variable expressivity in monogenic metabolic conditions across 77,184 exomes” (Goodrich et al. 2021), el objetivo fue contar con estimacio-

nes menos sesgadas de la penetrancia y expresividad de variantes monogénicas asociadas a algunas enfermedades metabólicas, e identificar el impacto de otros factores tales como el riesgo poligénico en estas estimaciones.

En ese artículo se analizaron datos masivos de genotipos y fenotipos (e.g. biomarcadores bien definidos) de 77 mil 184 exomas de adultos provenientes del UK Biobank y el consorcio AMP-T2D-GENES, que incluyeron un grupo de casos y controles para diabetes tipo 2 de múltiples ancestrías, entre los cuales se encuentran los datos de la cohorte SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas). Se identificaron VMCS de “alta probabilidad” gracias a la apli-

cación de los criterios de clasificación ACMG/AMP para variantes clínicas, en genes asociados a distintas condiciones metabólicas tales como diabetes tipo MODY, diabetes neonatal, lipodistrofia, colesterol-LDL elevado, colesterol-LDL bajo, colesterol-HDL elevado, hipertrigliceridemia y obesidad monogénica.

En el estudio se observó que las condiciones metabólicas monogénicas estudiadas presentaron una estimación de penetrancia altamente variable, así como un rango amplio de expresividad fenotípica.

Entre los portadores de VMCS, en la mayoría de las condiciones analizadas, se estimó una penetrancia baja, cercana a 60 por ciento en promedio, mientras

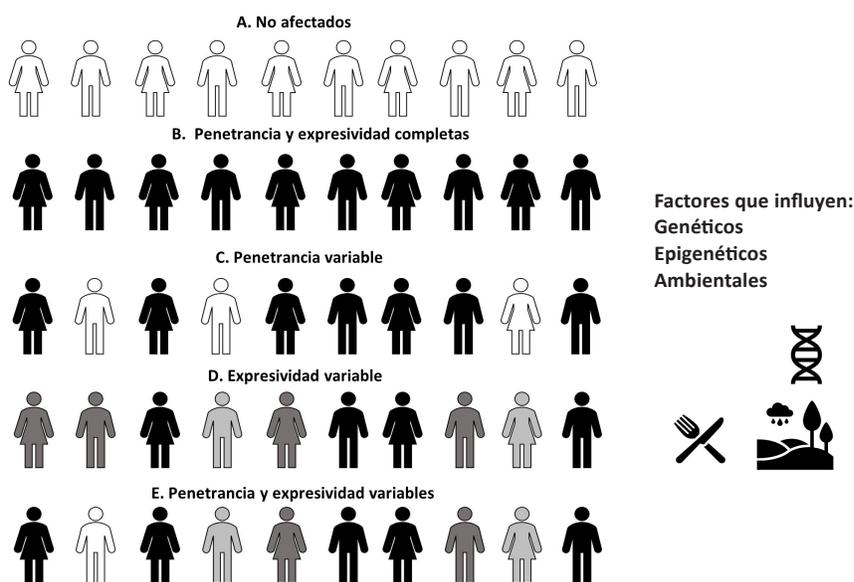


Figura 1. **Penetrancia y expresividad.** La penetrancia se refiere a la proporción de individuos que manifiesta el fenotipo (por ejemplo enfermedad) cuando se es portador de una VMCS. Por su parte, la expresividad hace referencia a la presencia de distintos grados de afectación (como severidad de la enfermedad) al ser portador de una VMCS. Ambos fenómenos se explican por la presencia de factores genéticos adicionales (como riesgos poligénicos), factores epigenéticos y ambientales.

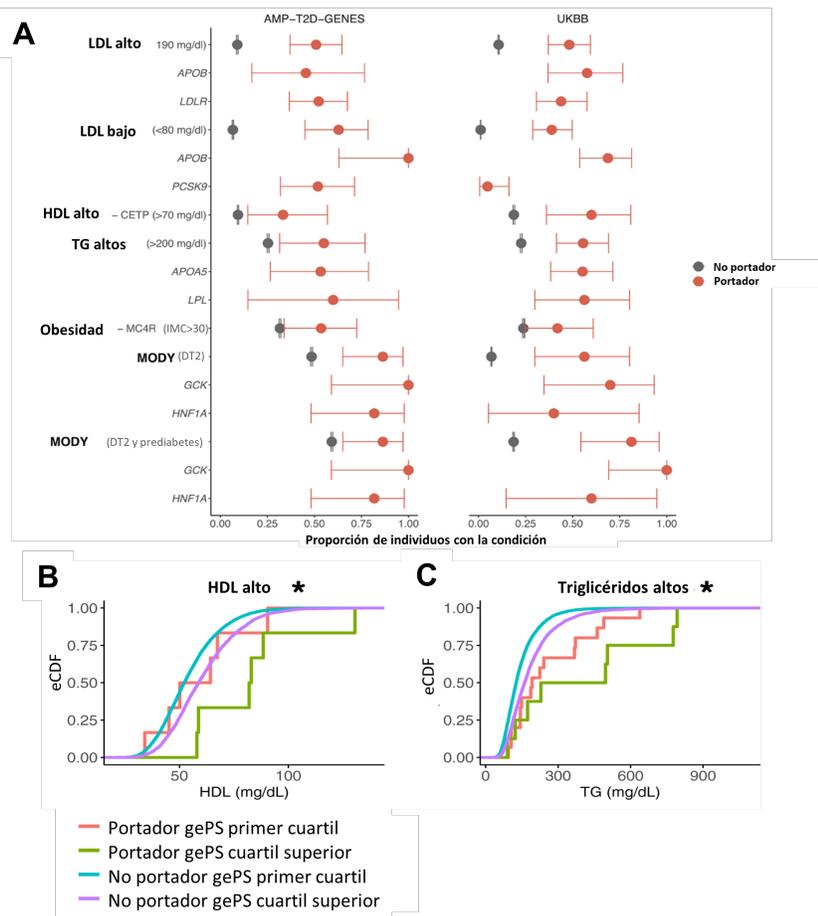


Figura 2. Distribución fenotípica y estimaciones de penetrancia de los portadores de variantes monogénicas clínicamente significativas (VMCS). A. Los puntos indican la proporción de individuos que tienen la condición de acuerdo al umbral de diagnóstico clínico para cada condición. B y C. La combinación de VMCS y su correspondiente RP (gePS) mejora significativamente la predicción para los rasgos de c-HDL alto (B) y triglicéridos altos (C). eCDF: función de distribución acumulada empírica. Modificado de Goodrich et al, 2021.

que la penetrancia completa (100 por ciento) se encontró para la diabetes tipo MODY debida a mutaciones en el gen de la glucocinasa (GCK).

Se demostró que la penetrancia incompleta en estas entidades monogénicas se debe a la presencia adicional de variantes genéticas comunes que conforman un puntaje de riesgo poligénico. Para determinar el impacto de variaciones genéticas comunes en la expresión de la enfermedad, dada la presencia de una VMCS para un determinado rasgo fenotípico, se utilizaron los puntajes poligénicos globales (*global extended polygenic scores, gePS*) calculados en los casos de UK Biobank, los cuales ayudan a estimar el riesgo para desarrollar una enfermedad a lo largo de la vida. Se encontró que los portadores de VMCS con los valores de gePS más altos presentan enfermedad. En los individuos portadores de VMCS se encontró que un gePS alto para cada condición, está asociada con un fenotipo más severo, esto fue más significativo para los rasgos de colesterol HDL

alto y de triglicéridos séricos elevados (Figura 2). Esto demuestra que, al incluir las variaciones genéticas comunes como puntajes de riesgo poligénicos, se mejora la estimación para estos dos rasgos.

Por su parte, al estudiar de manera detallada la determinación genética y fenotípica en los casos de diabetes tipo MODY, se observó un espectro amplio de fenotipos. Los pacientes MODY son frecuentemente diagnosticados como diabetes tipo 1 o 2. En este estudio, los portadores de VMCS presentaron evidencia de prediabetes o diabetes, donde los portadores de VMCS en el gen de la glucocinasa mostraron una penetrancia de 100 por ciento, y de 40-81 por ciento para portadores de VMCS en el gen *HNF1A*. En este último caso, gran parte de los portadores no presentaron las características clásicas de una diabetes tipo MODY (*e.g.* diagnóstico a edad temprana), lo cual sugiere un espectro fenotípico amplio en presencia de ciertas VMCS. La penetrancia completa observada específicamente para portadores de VMCS del gen *GCK*

está influenciada por la capacidad para medir directamente la glucosa como biomarcador relevante.

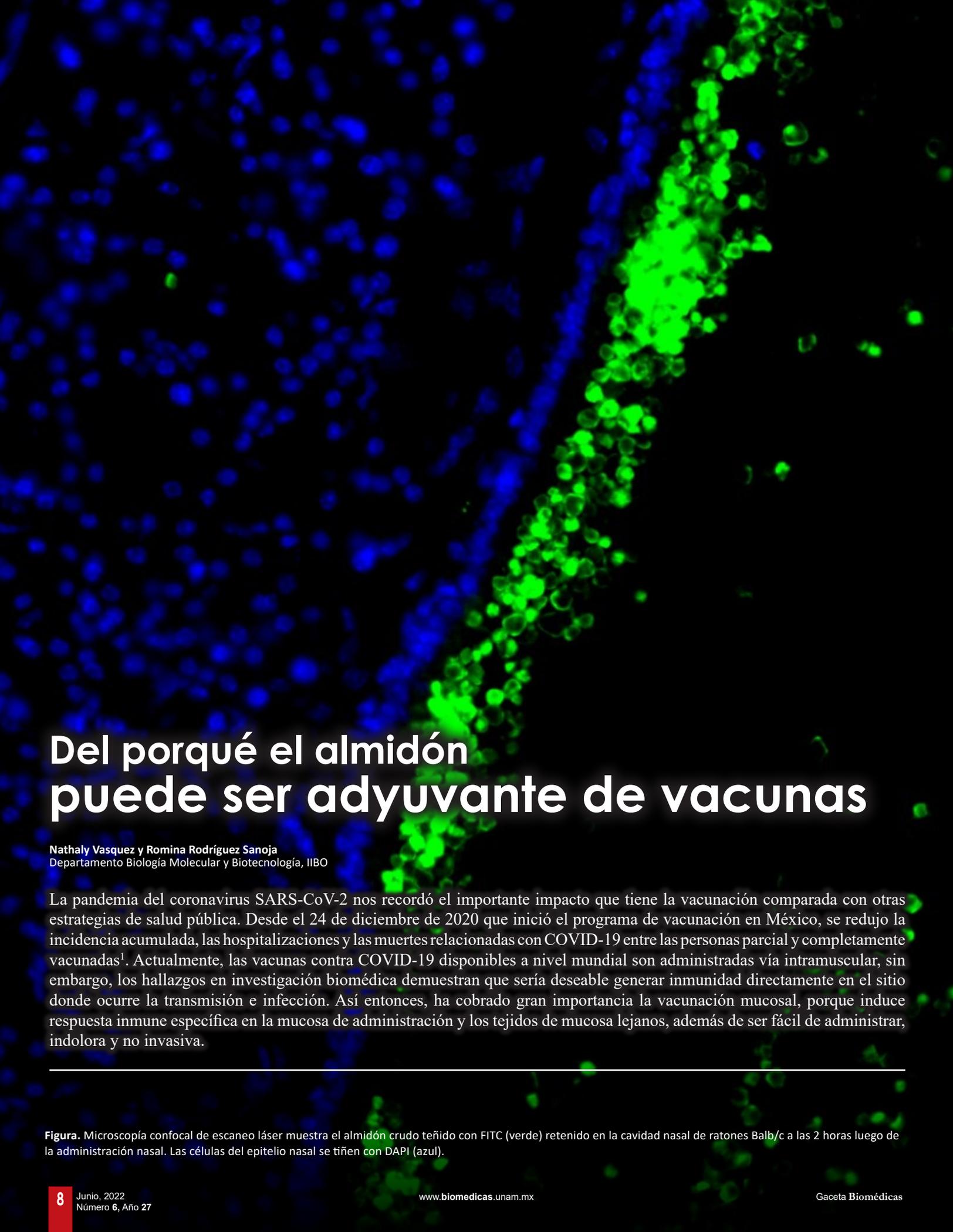
Es interesante que otros estudios han demostrado también que los puntajes de riesgo poligénicos tienen un papel importante en los portadores de VMCS en diversas enfermedades incluyendo cáncer de mama, desórdenes del desarrollo y esquizofrenia, afectando la penetrancia a través de su acción como moduladores de las VMCS (Lewis et al. 2020).

Adicionalmente, este trabajo demostró la importancia del “sesgo de determinación fenotípica” o *phenotypic ascertainment* en la estimación de la penetrancia y la expresividad fenotípica. Por ejemplo, en el grupo AMP-T2D-GENES estudiado, se seleccionó un grupo de personas con colesterol-LDL alto donde se identificaron portadores de VMCS en los genes *APOB* y *LDLR*, así como sujetos con colesterol-LDL bajo portadores de VMCS en los genes *APOB* y *PCSK9*. Las variantes identificadas también se detectaron en el resto de la población estudiada, sin embargo, los valores extremos (altos o bajos de colesterol-LDL) se identificaron en los sujetos portadores de VMCS. Estas diferencias de cLDL no se explican por otros factores como la toma de medicamentos.

Este trabajo señala entre las perspectivas, el incrementar el número de individuos analizados para los distintos rasgos estudiados, así como incluir poblaciones con distintos componentes de ancestría, ya que los puntajes de riesgo poligénicos calculados a partir de datos obtenidos de poblaciones europeas, no son necesariamente trasladables a otras poblaciones. Por último, se propone contar con datos adicionales sobre la contribución de factores ambientales, lo que impactará en un mejor cálculo de riesgo de enfermedad para los individuos portadores de VMCS, lo que a su vez promoverá un diagnóstico temprano y el manejo clínico adecuado de estos pacientes.

Referencias

- Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. 2013. *Hum Genet.* 132(10):1077-130. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1331-2>
- Goodrich, J.K., Singer-Berk, M., Son, R. et al. Determinants of penetrance and variable expressivity in monogenic metabolic conditions across 77,184 exomes. *Nat Commun* 12, 3505 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23556-4>
- Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. 2020. *Genome Med.* 12(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>



Del porqué el almidón puede ser adyuvante de vacunas

Nathaly Vasquez y Romina Rodríguez Sanoja
Departamento Biología Molecular y Biotecnología, IIBO

La pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 nos recordó el importante impacto que tiene la vacunación comparada con otras estrategias de salud pública. Desde el 24 de diciembre de 2020 que inició el programa de vacunación en México, se redujo la incidencia acumulada, las hospitalizaciones y las muertes relacionadas con COVID-19 entre las personas parcial y completamente vacunadas¹. Actualmente, las vacunas contra COVID-19 disponibles a nivel mundial son administradas vía intramuscular, sin embargo, los hallazgos en investigación biomédica demuestran que sería deseable generar inmunidad directamente en el sitio donde ocurre la transmisión e infección. Así entonces, ha cobrado gran importancia la vacunación mucosal, porque induce respuesta inmune específica en la mucosa de administración y los tejidos de mucosa lejanos, además de ser fácil de administrar, indolora y no invasiva.

Figura. Microscopía confocal de escaneo láser muestra el almidón crudo teñido con FITC (verde) retenido en la cavidad nasal de ratones Balb/c a las 2 horas luego de la administración nasal. Las células del epitelio nasal se tiñen con DAPI (azul).

El diseño de vacunas mucosales ha exigido a los investigadores desarrollar estrategias que permitan salvar las barreras propias de la mucosa y que sean eficaces y seguras. Para esto, en las últimas dos décadas se han probado diversos tipos de adyuvantes que potencien y/o mejoren la respuesta inmune de las vacunas y que sean capaces de alcanzar los sitios de inducción de respuesta inmune en mucosas. Los adyuvantes poliméricos particulados de origen natural como el quitosano, el manano, el alginato, el dextrano, el zimosano y el almidón son de los adyuvantes más estudiados, debido a su baja toxicidad, biodegradabilidad y biocompatibilidad.

En nuestro grupo de trabajo del Instituto de Investigaciones Biomédicas, diseñamos un sistema modelo de vacunas mucosales usando micropartículas de almidón sobre las que inmovilizamos antígenos fusionándolos a un dominio de fijación al almidón (DFA), que permite la unión a la superficie de la micropartícula por medio de interacciones hidrofóbicas, por lo que la inmovilización de los antígenos no necesita de procesos químicos sofisticados. Este proceso resulta de muy bajo costo y de fácil elaboración comparado con la mayoría de los sistemas usados en la industria farmacéutica.

En la prueba de concepto, antígenos como la proteína α -cristalina de *Mycobacterium tuberculosis*² y el fragmento C de la toxina tetánica³ se inmovilizaron sobre las micropartículas de almidón y se administraron por vía nasal y oral a ratones Balb/c, observándose producción de anticuerpos séricos dirigidos a los antígenos. En trabajos posteriores utilizando un modelo de tuberculosis pulmonar crónica, la administración de las micropartículas como refuerzos intranasales de la vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) o directamente como adyuvante de BCG, aumentó la supervivencia de animales retados con *M. tuberculosis*, disminuyendo la cantidad de bacilos tuberculosos en pulmón y reduciendo el porcentaje de neumonía, en comparación con los animales que no recibieron las micropartículas^{4,5}.

Recientemente, en el trabajo titulado “Biodistribución de micropartículas de almidón con actividad inmunoestimulante por la vía mucosa en ratones Balb/c”⁶ desarrollado por Nathaly Vasquez Martínez, estudiante de doctorado, se demuestra mediante microscopía confocal de escaneo láser que las micropartículas de almidón administradas por vía nasal son retenidas en la cavidad nasal de roedores hasta por 24 horas, con una distribución heterogénea desde el vestíbulo nasal hasta la nasofaringe. La evidencia muestra, que una vez en cavidad nasal el almidón tiene diversos destinos: 1) adherirse a la red de moco, evitando la remoción mucociliar, 2) adherirse al epitelio respiratorio y olfativo que recubre los cornetes nasales, 3) translocarse desde la luz a través de los epitelios hasta la lámina propia subyacente y 4) migrar al tejido linfoide asociado a nariz, principal sitio de inducción de la respuesta inmune de mucosa en nariz de roedores.

Igualmente, cuando las micropartículas fueron administradas por la vía oral de roedores, los resultados mostraron que el almidón permanecía al menos por 4 horas adherido al moco y a las células M entre las vellosidades intestinales. Este hallazgo es crucial debido al rol de las células M como vigía en los tejidos de mucosa para la captura de los antígenos, que inicia las respuestas inmunitarias. Las micropartículas también migraron hacia los sitios especializados de inducción de respuesta inmune en intestino (placas de Peyer).

Gracias al apoyo del Laboratorio de Química e Ingeniería de Proteínas de la Facultad de Medicina, UNAM pudimos confirmar mediante espectroscopía de fluorescencia que, el incremento en el tiempo de retención del almidón en la cavidad nasal e intestino *in vivo* obedece a la capacidad de las micropartículas de almidón de unirse a la mucina, componente principal del moco.

Adicionalmente, en colaboración del Laboratorio de Biomateriales del CICATA, IPN abordamos el estudio de la biodistribución de las micropartículas *in vivo*, con el sistema de imágenes IVIS® Lumina (Pelkin Elmer). Luego de la administración nasal y oral del almidón, observamos que las micropartículas viajaron desde el sitio de administración hasta el estómago e intestino delgado, sin evidencia de su paso o acumulación en otros órganos. Estos resultados se suman a la ausencia de toxicidad del almidón sobre los glóbulos rojos humanos en concentraciones entre los 2.5 y hasta los 2000 $\mu\text{g/ml}$, lo que nos sugiere que si hubiera paso del almidón desde la lámina propia de los tejidos mucosos a circulación sanguínea sería inocuo.

Los resultados de esta investigación proporcionan clara evidencia de cómo las micropartículas interactúan con los tejidos de la mucosa nasal y oral. Al mismo tiempo, trazan la ruta de entrada del almidón crudo al sistema inmune de la mucosa, lo que permite explicar los resultados de adyuvancia obtenidos previamente en el laboratorio. 

Referencias

1. Bello-Chavolla O, et al. 2022. Effectiveness of a nation-wide COVID-19 vaccination program in Mexico. *medRxiv*; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.04.22273330>
2. Moreno-Mendieta S, et al. 2014. A novel antigen-carrier system: The *Mycobacterium tuberculosis* Acr protein carried by raw starch microparticles. *Int J Pharm* 474(1-2), 241-248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.07.041>.
3. Guillen D, et al. 2014. Starch granules as a vehicle for the oral administration of immobilized antigens. *Carbohydr Polym* 112, 210-215 doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.05.089>.
4. Moreno-Mendieta S, et al. 2017. Raw starch microparticles have immunostimulant activity in mice vaccinated with BCG and challenged with *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccine* 35, 5123-5130 doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.012>.
5. Moreno-Mendieta S, et al. 2019. Raw starch microparticles as BCG adjuvant: Their efficacy depends on the virulence of the infection strains. *Vaccine* 37:5731-5737. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.027>.
6. Vasquez N, et al. 2022. *In vivo* tracing of immunostimulatory starch microparticles after mucosal administration. *Sometido a arbitraje*.

La sobreexpresión del oncogén *MYC* está implicada en la falla medular en anemia de Fanconi

Alfredo Rodríguez y Sara Frías
Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO
e Instituto Nacional de Pediatría.

La anemia de Fanconi (AF) es el síndrome de falla medular hereditaria más frecuente. La AF se debe a una alteración en la reparación del ADN, causada por variantes patogénicas (VP) heredadas en alguno de los 23 genes que codifican para proteínas de la vía FA/BRCA que repara los enlaces covalentes intercatenarios (ICLs, por sus siglas en inglés) entre la doble hélice del ADN. Los ICLs impiden la apertura del ADN para procesos como la replicación del material genético. Los pacientes con AF presentan inestabilidad cromosómica; alteraciones del desarrollo físico; falla de la médula ósea (MO), que se atribuye a agotamiento de las células troncales hematopoyéticas, y riesgo incrementado a desarrollar cáncer hematológico como síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA), así como tumores sólidos.

La falla medular (FM), principalmente en edad pediátrica, es la principal causa de la morbi-mortalidad de los pacientes con AF, y se ha atribuido al agotamiento progresivo de las reservas de células troncales y progenitoras hematopoyéticas (HSPC, por sus siglas en inglés). Las HSPCs de los pacientes con AF son altamente sensibles al daño en el ADN, generado por agentes inductores de ICLs (endógenos o exógenos) o estrés fisiológico. Gran parte de las HSPCs AF responden al daño genómico activando vías inhibitoras de la proliferación celular, incluidas las vías de p53 y de TGFβ. Sin embargo, la activación de señales de adaptación al daño permitirían la proliferación de algunas HSPCs, que sostendrían a la MO AF y permitirían la supervivencia del paciente.

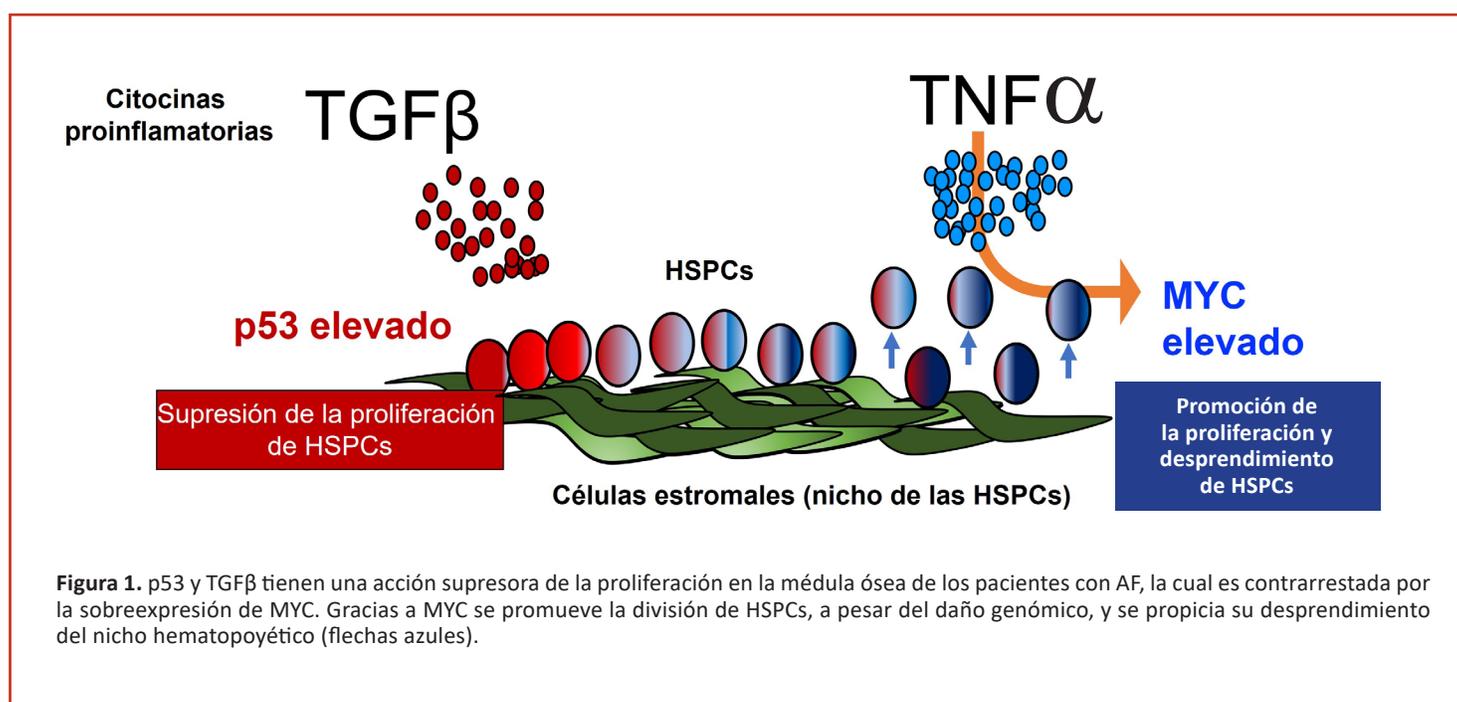
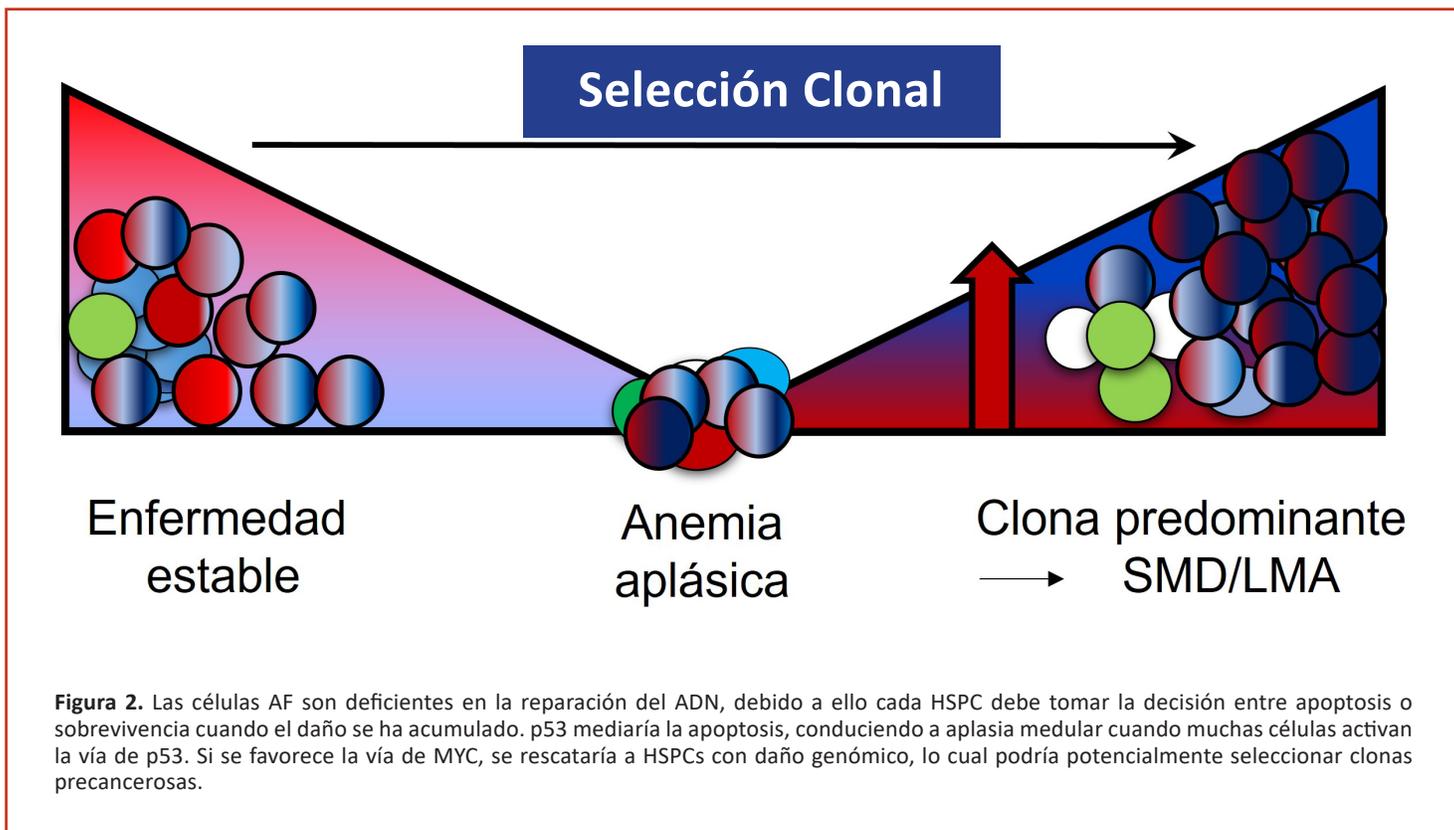


Figura 1. p53 y TGFβ tienen una acción supresora de la proliferación en la médula ósea de los pacientes con AF, la cual es contrarrestada por la sobreexpresión de MYC. Gracias a MYC se promueve la división de HSPCs, a pesar del daño genómico, y se propicia su desprendimiento del nicho hematopoyético (flechas azules).



Hasta ahora, los mecanismos moleculares que conducen al agotamiento de las HSPC y la disfuncionalidad de las HSPCs sobrevivientes han sido difíciles de estudiar debido a la baja celularidad de la MO de los pacientes con AF y a la alta heterogeneidad celular inherente a la MO. En el caso de la AF se alcanza un mayor nivel de complejidad debido a que la MO de los pacientes AF contiene: (1) HSPCs sosteniendo la hematopoyesis bajo un gran nivel de estrés, (2) HSPCs en proceso de apoptosis por la acumulación de daño no reparado en el ADN y (3) células premalignas/malignas que eventualmente conducen a SMD o LMA.

En el estudio publicado en el artículo "MYC Promotes Bone Marrow Stem Cell Dysfunction in Fanconi Anemia"¹ realizamos secuenciación de ARN con resolución unicelular (scRNAseq) para delinear los perfiles transcripcionales de las HSPCs de pacientes con AF y las comparamos con HSPCs de individuos sanos. Los resultados mostraron que el proto-oncogen MYC es uno de los genes con mayor expresión en las HSPCs de los pacientes con AF. MYC promueve la proliferación celular. En varias células observamos que la sobreexpresión de MYC correlacionó con una baja expresión de p53, por lo que MYC podría estar contrarrestando la actividad supresora de p53 y permitiendo la proliferación celular. En la MO de los pacientes AF, p53 favorece la apoptosis de las células con daño en el ADN, y MYC por el contrario, favorecería la entrada a fase S y la duplicación del ADN a expensas de la acumulación de ADN dañado.

Para corroborar lo anterior, utilizamos un modelo murino de AF y tratamos a los ratones con el inhibidor

(+)-JQ1 de bromodominio BET, el cual inhibe la expresión de MYC. El tratamiento con (+)-JQ1 redujo la cantidad de daño observado en las HSPCs del ratón AF y redujo también su potencial proliferativo, demostrando que MYC promueve la proliferación de las células HSPC en AF a costa de aumentar el daño en su ADN, lo que induce su salida de la MO.

El estado pro-inflamatorio de los pacientes AF podría ser la clave para hiperactivar la expresión de MYC, teniendo como resultado un incremento de estrés replicativo y una reducción de la adhesión de las HSPC a las células estromales del nicho de la MO. Esto precipita el abandono de las células de la MO empujándolas a la circulación sanguínea, hecho que también se comprobó en los pacientes con AF. En resumen, el desequilibrio hacia sobreexpresión de MYC contribuye al agotamiento de las HSPCs en la MO y junto con la actividad proapoptótica de las células altas en p53, se precipita la falla medular en los pacientes AF.

El descubrir la causa molecular de la falla medular en AF, es importante no sólo por la generación de nuevo conocimiento, sino también porque entender este mecanismo puede ser una importante herramienta para tratar la FM, para mejorar los trasplantes de HSPC y para futuras terapias de esta enfermedad. [1](#)

Referencia

- Rodríguez, A. et al. (2021). MYC Promotes Bone Marrow Stem Cell Dysfunction in Fanconi Anemia. *Cell stem cell*, 28, 33–47.e8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.004>

El reposicionamiento terapéutico en cáncer

Dr. Alfonso Dueñas

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO y Unidad Periférica del IIBO del Instituto Nacional de Cancerología

El tratamiento del cáncer sigue representando un gran problema médico científico por su enorme complejidad biológica que dificulta el descubrimiento de terapias efectivas. La farmacoterapia del cáncer inició en la década de 1940 con el desarrollo de los primeros agentes quimioterapéuticos y antihormonales y culminó alrededor del año 2000 con la introducción del primer anticuerpo monoclonal contra CD20, una molécula en la superficie de los linfomas y leucemias de estirpe B. Estas nuevas terapias son conocidas como terapias contra blanco molecular. Hasta el momento existen cerca de 40 medicamentos quimioterápicos y hormonales en uso, (desarrollados entre los años 1940 al 2000), mientras que hay alrededor de 300 agentes (químicos, biológicos y celulares) del segundo tipo (desarrollados del 2000 a la fecha). De manera general se puede decir que la quimioterapia clásica logró la curación de leucemias, linfomas y algunos tumores sólidos. La terapia contra blancos moleculares ha sido notablemente exitosa en algunos cánceres como la leucemia mieloide crónica, ha desplazado a la quimioterapia de tumores como el melanoma, el hepatocarcinoma y el carcinoma renal. En la actualidad sin embargo, en el tratamiento del cáncer se sigue usando tanto la quimioterapia como terapias contra blanco molecular.

Por otra parte, el tratamiento del cáncer también representa un problema económico mayúsculo. El costo de las nuevas formas de tratamiento es abrumador. Se estima que el costo promedio mensual es de aproximadamente 250 mil pesos a pesar de que el incremento de la mediana de supervivencia con estas terapias es de 3 meses en promedio. Con lo anterior, no es sorprendente que a nivel global la supervivencia por cáncer no se haya incrementado. La mayoría de los pacientes con cáncer no tienen acceso a los nuevos tratamientos y en aquellos que pueden ser tratados, la toxicidad financiera es ahora un efecto colateral que puede impactar negativamente la supervivencia. Adicionalmente, aunque sobre esto haya menos información, por cuestiones de mercado, muchos quimioterápicos “baratos” ahora son difíciles de conseguir y algunos han incrementado sus precios dramáticamente.

Gracias al mejor conocimiento de la fisiopatología molecular del cáncer ahora es posible determinar que muchos medicamentos aprobados para indicaciones diferentes al cáncer pueden inhibir blancos moleculares del cáncer. Esto ha dado lugar al reposicionamiento terapéutico contra el cáncer.

A diferencia del modelo clásico de desarrollo de drogas que inicia desde el descubrimiento, la validación del blanco y el desarrollo de la molécula hasta su aprobación, el modelo de reposicionamiento, al obviarse las primeras fases del

desarrollo, debería ser más eficiente, rápido y de menor costo. Por lo anterior, el reposicionamiento representa una alternativa para la sociedad para tener fármacos contra el cáncer de mayor acceso.

Desafortunadamente estas premisas del reposicionamiento no se han cumplido hasta el momento. La figura 1, indica cómo a partir de 2004 cuando se publicó el primer artículo que hace referencia al reposicionamiento terapéutico contra el cáncer, estas se han incrementado de tal manera que sólo para el año 2021 hubo 990 publicaciones sobre este tema. Sin embargo, hasta ahora solo existen 3 medicamentos de reposicionamiento contra el cáncer. El ácido all-trans retinoico y el trióxido de arsénico, ambos contra la leucemia promielocítica aguda y la talidomida contra el mieloma múltiple. El costo final al consumidor; sin embargo, no difiere mucho del de los medicamentos innovadores. En Estados Unidos, un curso de tratamiento con esas dos drogas para la leucemia promielocítica aguda es de 61 mil 997 dólares, mientras que el costo mensual aproximado de talidomida es de mil 200 dólares.

Se podría decir que actualmente, el reposicionamiento ya es indistinguible del modelo clásico en cuanto a su desarrollo científico y comercial ya que participan las farmacéuticas grandes y emergentes propietarias de tecnologías patentadas de detección, computación y minería de datos. Con la creciente iden-

tificación de vías de señalización clave a través de estudios genéticos de un solo gen y tecnología “ómica”, ahora es posible establecer relaciones entre datos biológicos masivos. Además, los enfoques de biología de sistemas combinados con la farmacología permiten identificar nuevos efectos y blancos terapéuticos realizando tamizaje en bases de datos mediante algoritmos. Algunas de esas bases son DRUG SURVEY, DeSigN, e IMPACT.

El reposicionamiento terapéutico del cáncer como modelo alternativo al clásico de tratamientos innovadores es sin duda positivo porque desde el punto de vista científico se incrementa el número de tratamientos potenciales para el cáncer. La eficacia de una droga para inhibir algún blanco molecular no depende de cómo ésta fue desarrollada, lo fundamental es que farmacológicamente cumple su cometido. El aspecto negativo de esta forma de desarrollo es que sea indistinguible al modelo clásico en donde el precio final al consumidor no depende de factores médicos o científicos sino comerciales.

Las barreras que existen para retomar el reposicionamiento como una alternativa real de desarrollar antitumorales que tengan un costo asequible para la mayoría de la población son numerosas. Quizá la más importante sea el entorno regulatorio actual que hace casi imposible que los investigadores puedan llevar a cabo sus protocolos clínicos para

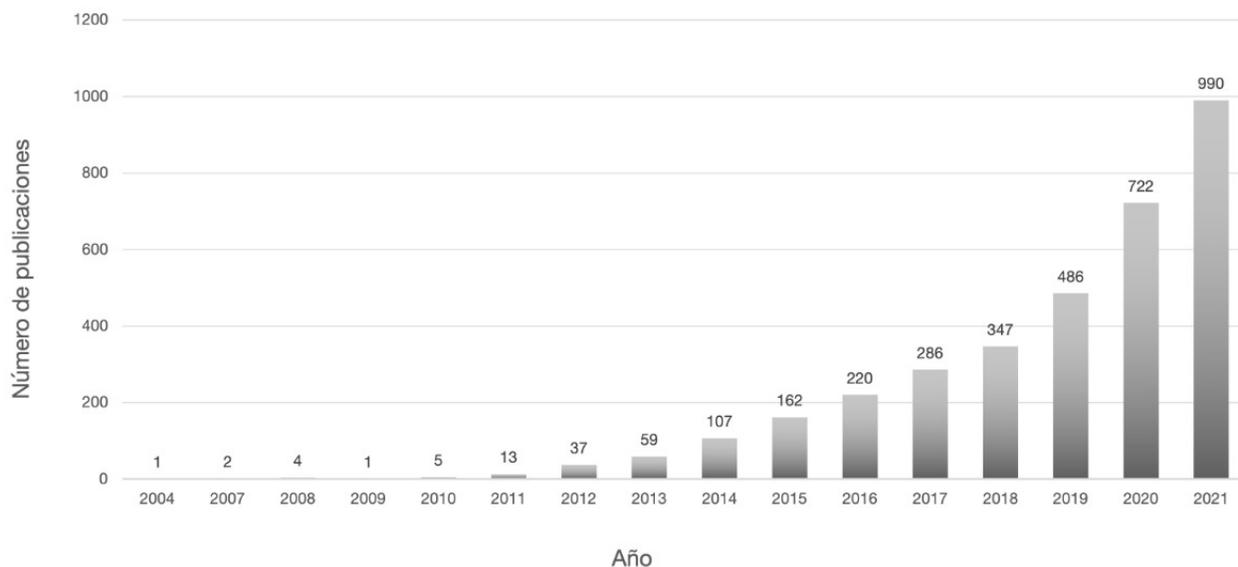


Figura 1. En tan solo 17 años, después de la primera publicación sobre reposicionamiento terapéutico en 2004, el número se incrementó casi a 1000 en el año 2021.

evaluar sus drogas candidatas. Esto se aprecia en el hecho que de 2 mil 772 publicaciones científicas sobre reposicionamiento entre los años 2004 al 2021, solo 1 por ciento aproximadamente sean estudios clínicos.

Actualmente se podría decir que por lo menos en oncología, sólo se investigan los medicamentos cuyo potencial de lucro por las empresas sea el mayor y los investigadores clínicos en general no tienen injerencia en el diseño del estudio. En el pasado reciente los investigadores proponían a las empresas que investigarían o solo solicitaban de ellas el producto de investigación. Ahora los procesos contemporáneos de ensayos clínicos son tan hiperregulados que ha surgido una nueva industria para guiar los estudios a través de la enmarañada maleza regulatoria: “CROs o *Contract Research Organizations*” son organizaciones privadas con fines de lucro para externalizar las tareas de gestión de datos, lo que a su vez presenta nuevos obstáculos para los investigadores. Por ejemplo, el protocolo de un estudio con azacitidina para el síndrome mielodisplásico en 1983 tenía 10 páginas y se inició a la semana siguiente de presentación. En contraste, 29 años después, un estudio de esta droga en la misma indicación requirió de más de dos años para poder iniciar y un protocolo de cientos de páginas.

Como resultado de los crecientes requisitos reglamentarios y la necesidad de la participación de las CRO, el costo

de la investigación en un ensayo oncológico se disparó de un promedio de entre 3 y 5 mil dólares a principios de la década de 1990, a un rango de 75 mil a 125 mil dólares en 2013 por cada paciente. Esos costos tan altos de la investigación a menudo se usan para justificar los altos precios de los nuevos medicamentos contra el cáncer. Claramente, el aumento en la complejidad regulatoria no ha hecho que el proceso de ensayo clínico sea más seguro para los pacientes, pero ciertamente ha frustrado a los investigadores y a los pacientes y ha retrasado la investigación de terapias potencialmente beneficiosas.

Los comités de ética tienen el deber central de proteger a los sujetos humanos, pero ahora están cada vez más enredados en trivialidades, lo que requiere cambios en los protocolos y formularios de consentimiento. Una investigación demostró que 76 por ciento de los cambios requeridos por el comité de ética se referían a la forma más que al fondo.

Adicional a la dificultad de hacer estudios clínicos, se agrega el fenómeno de sesgo de prescripción. Desafortunadamente, la publicidad aun en productos de alta especialidad es determinante en los patrones de prescripción. Un ejemplo es la talidomida. A pesar de que dos estudios aleatorizados no demostraron mayor supervivencia entre melfalán-prednisona-talidomida *versus* melfalán-prednisona-lenalidomida, la lenalidomida se estableció como la terapia estándar

dar a pesar de costar casi 50 veces más que la talidomida. Otro ejemplo es la olanzapina, un antipsicótico que es tan eficaz como el aprepitant para la náusea tardía por quimioterapia pero que cuesta 40 veces menos. Lo sorprendente es que la olanzapina no sea prescrita a pesar de que muchos pacientes no reciben aprepitant por su costo elevado.

En conclusión, el reposicionamiento terapéutico del cáncer se ha alejado de su concepto original como alternativa para aumentar la asequibilidad de los tratamientos contra el cáncer. Es necesario, además de continuar con la investigación preclínica sobre nuevos candidatos de reposicionamiento, modificar las políticas para facilitar la evaluación clínica de los agentes ya identificados. Además, se requiere difusión en la comunidad oncológica del concepto de reposicionamiento para evitar el sesgo de prescripción si surge evidencia clínica sustancial que respalde el uso de medicamentos reposicionados contra el cáncer. 

Referencia

1. Gonzalez-Fierro A, Duenas-Gonzalez A. Drug repurposing for cancer therapy, easier said than done. *Semin Cancer Biol.* 2021;68:123-131. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.012>

¿Ha llegado el fin de las contraseñas?

Lic. David Rico
Sección de Cómputo, IIBO

El 4 de mayo se conmemoró el Día Mundial de la Contraseña, diseñado especialmente para concientizar a los usuarios de la importancia de llevar a cabo las buenas prácticas en el uso de las contraseñas; hoy en día sabemos que son consideradas como un elemento de seguridad esencial para iniciar la sesión en las plataformas digitales, pero... ¿son la mejor opción para identificarnos en un sistema?

El primer antecedente computacional registrado del uso de la contraseña se dio a inicios de los años sesenta cuando el investigador Fernando Corbató, a quien se le nombró el padre de la contraseña, desarrolló una tecnología que permitió que múltiples usuarios utilizaran un mismo equipo de cómputo ofreciendo privacidad a la información de cada una de sus cuentas de usuario. Con el paso del tiempo, las tecnologías de desarrollo de sistemas web mejoraron y el uso de las contraseñas se ha popularizado a tal grado que, hoy en día, es muy común que dispongamos de una infinidad de cuentas para los diferentes servicios que utilizamos, y es aquí donde aparecen una serie de debilidades a las que nos enfrentamos al usar la contraseña, olvidar la contraseña, caer en una estafa de phishing, reutilizar la contraseña en varios sitios, usar contraseñas que no sean consideradas seguras, ataques de ciberdelincuentes tratando de obtener un acceso a través de un ataque para obtener acceso a una cuenta de usuario, son ejemplos a riesgos a los que estamos expuestos.

Por otro lado, como usuarios de las plataformas somos corresponsables de la seguridad de nuestra cuenta y en ese sentido tenemos algunos compromisos al usar contraseñas, como cambiarla periódicamente, diseñar contraseñas que cumplan con los criterios de seguridad de las plataformas y disponer de un medio para administrarlas de manera eficiente; situaciones que si bien parecen ser triviales de resolver, en la práctica podrían complicarse considerando la longitud de la contraseña; contextualizando más el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología de los Estados Unidos (NIST) en su guía de Identidad Digital 800-63B¹ establece que una contraseña es segura si su longitud se encuentra entre 8 y 64 caracteres, situación que puede complicar la administración de las mismas.

Ante el panorama del manejo de la identidad digital la industria del cómputo ha trabajado en dos caminos, el primero mejorando la seguridad del uso de contraseñas como es el caso de la autenticación basada en múltiples factores, y el segundo, creando alternativas para remplazar su uso. En relación a lo anterior, las compañías líderes en tecnología crearon la FIDO (acrónimo de *Fast Identity Online*), con el objetivo de crear métodos de autenticación seguros y eficientes a través de especificaciones técnicas; en su página oficial es posible que nos informemos de mejor forma cómo trabajan los procesos de registro e inicio de sesión los cuales pueden ser de bastante interés para los desarrolladores que buscan mejorar la seguridad de sus aplicaciones e incrementar la seguridad de un requerimiento no funcional, como es la seguridad de la aplicación basada en un estándar. Como usuarios finales podemos rescatar que la especificación técnica involucra el mismo concepto que en la firma digital del SAT, se trata de un par de archivos o llaves que permiten identificar al usuario y adicionalmente incorpora la funcionalidad de registrar nuestros dispositivos, resultando en una mejor identificación de los usuarios.

Si exploramos la página oficial del proyecto FIDO², podremos percibir que parece muy prometedor lo que propone, queda esperar a ver cómo será su adopción tecnológica y las vulnerabilidades que se identifiquen o surjan en su uso masivo con el paso del tiempo. 

Referencias

1. <https://pages.nist.gov/800-63-3/sp800-63b.html>
2. <https://fidoalliance.org/>